

Molekula hémového železa sa absorbuje vcelku, bez nutnosti enzymatickej úpravy intraluminálne. Po absorpcii z čreva sa molekula hému katabolizuje pomocou mikrozomálneho enzýmu hém oxygenáza (HO-1) na železnaté ióny (Fe^{2+}), oxid uhoľnatý (CO) a bilirubín. Oxid uhoľnatý ako produkt HO-1 sa vyskytuje len v malých koncentráciách, a preto nie je toxický, skôr naopak, podporuje perfúziu tkanív a zabraňuje apoptóze buniek. Ióny železa extrahované z molekuly hému sú ďalej spracované rovnakou metabolickou cestou ako nehémové železo. V závislosti od požiadaviek organizmu môžu byť buď uložené do zásobných molekúl feritínu, alebo sa transportujú pomocou transportéru ferroportínu do cirkulácie (5). Tento dej podlieha regulácii pomocou hepatálneho peptidu hepcidínu. Hepcidín reguluje absorpciu železa aj jeho plazmatickú koncentráciu. Naviazaním sa na ferroportín spôsobuje jeho internalizáciu do bunky a degradáciu. Hladina hepcidínu sa reguluje plazmatickou hladinou železa, hypoxiou či zápalom. Práve chronický zápal, napríklad pri chronických zápalových ochoreniach čriev, spôsobuje zvýšenú hladinu hepcidínu a zníženú absorpciu železa. Práve tento dej zodpovedá za vznik anémie pri chronických chorobách (6). Vedecké práce na myšiach dokazujú, že transport hémového železa z enterocytov pravdepodobne prebieha aj pomocou iného transportného enzýmu. Konkrétne ide o enzým FLVCR1 (feline leukemia virus type C receptor), ktorý pravdepodobne nepodlieha regulácii hepcidínom, a čo je dôležité, nachádza sa u ľudí aj v duodéne (7, 8). Tento fakt by mohol v budúcnosti priniesť nové terapeutické možnosti liečby anémie pri chronických chorobách hémovým železom.

Absorpcia nehémového železa

Nehémové železo sa vyskytuje v nerozpustnej, nevstrebateľnej forme trojmocného železa (Fe^{3+}). Pred absorpciou sa musí ión železa najprv redukovať na dvojmocnú formu (Fe^{2+}). Túto redukciu zabezpečuje enzým duodenálny cytochróm b (Dcytb), ktorého činnosť je priaznivo ovplyvnená napríklad askorbátom (9). Transport do enterocytov, už zredukovanej formy železa na dvojmocný ión Fe^{2+} , zabezpečuje DMT1. Redukciu

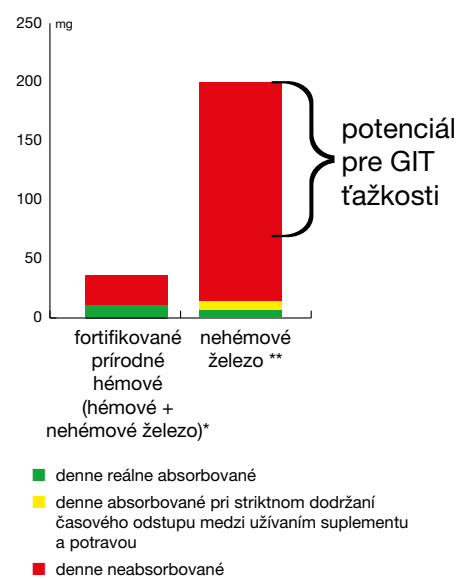
železa uľahčujú exogénne faktory potravy (vitamín C, fermentované potraviny, prítomnosť živočíšneho tkaniva (mäsa) v potrave, tzv. meat faktor). Absorpciu limitujú oxaláty, fytáty (vysoký obsah v cereáliách, otrubách), polyfenoly (taniny prítomné v čaji, káve, kakau), fosfáty, vláknina a kalcium. Negatívny efekt týchto látok sa dá obmedziť súčasnou konzumáciou slabých kyselín v strave (kyselina L-askorbová, kyselina vínna), tepelnou úpravou, fermentáciou, mletím či namáčaním rastlinných potravín pred ich konzumáciou. Z biologických agens sa dokázala znížená absorpcia nehémového železa u pacientov trpiacich na *Helicobacter pylori* pozitívnu gastritídu. Absorpcia železa rovnako klesá pri poškodení duodenálnych rias zápalovým procesom (celiakia, Crohnova choroba) (10). Činitele uľahčujúce či limitujúce vstrebávanie železa sú často rozhodujúcimi faktormi pre množstvo vstrebávaného rastlinného železa (11, 12).

Nežiaduce účinky spojené so suplementáciou železa

Výskyt nežiaducich účinkov sa podľa literárnych údajov sa objavuje u 4 % až 47 % pacientov užívajúcich preparáty železa. Ide pravdepodobne o najvyšší výskyt nežiaducich účinkov spojených s užívaním výživových doplnkov (13, 14). Patria k nim hlavne nežiaduce účinky gastrointestinálneho charakteru, ako je zápcha, nauzea, hnačka, nafukovanie a plynatosť. Tieto nežiaduce účinky vedú k nízkej adherencii k liečbe a tým k jej zlyhaniu. Výskyt nežiaducich účinkov je závislý od dávky a zvyšuje sa pri dávkach vyšších ako 60 mg železa denne (15).

Existujú dve teórie vzniku nežiaducich účinkov preparátov železa. Prvou teóriou je vznik voľných radikálov počas redukcie Fe^{3+} na Fe^{2+} v lúmene čreva. Z celého objemu pozitívneho anorganického železa sa v lúmene dvanástnika vstrebe len asi 3 – 5 %. Zvyšné železo, ktoré sa nachádza v lúmene čreva v dvojmocnej forme Fe^{2+} , je vysoko reaktívna substancia, ktorá sa v lúmene čreva postupne oxiduje na Fe^{3+} za vzniku ďalších voľných radikálov (16, 17). Tieto voľné radikály potom spôsobujú iritáciu sliznice čreva, čo má za následok rozvoj zápalovej reakcie organizmu. Zápalová reakcia organiz-

Obrázok 2. Porovnanie efektivity vstrebávania hémového a nehémového železa pri užívaní suplementov, s vyjadrením potenciálu pre rozvoj nežiaducich účinkov



* potrava neovplyvňuje absorpciu hémového železa, hémové železo stimuluje resorpciu nehémového železa
 ** čaj, káva, mlieko, kakao, vláknina významne znižujú absorpciu nehémového železa

mu vedie buď k spomaleniu tranzitného času črevného obsahu, so zvýšenou absorpciou vody z lúmenu čreva, čo môže spôsobiť vznik obštipácie, alebo naopak k skráteniu tranzitnému času s rozvojom hnačky (18). Chronický zápal spolu s dlhodobým užívaním vysokých dávok železa má dokázateľne karcinogénny vplyv v patogenéze vzniku karcinómu hrubého čreva (19).

Druhou teóriou vzniku komplikácií sú zmeny črevnej mikrobioty spôsobené nedostatkom železa a jeho následnou suplementáciou. Železo je rastovým faktorom pre mnohé bakteriálne kmene, pri jeho absencii v organizme klesá aj ich dostupnosť v čreve. Dochádza k poklesu diverzity črevnej mikrobioty, k zníženiu výskytu napríklad kmeňov *Bacteroides* spp. či *Roseburia* spp. a k proliferácii kmeňov nezávislých od železa, napríklad *Lactobacillus* spp. alebo *Enterobacteriaceae* spp. Pri následnej suplementácii železa dochádza k zvýšenému metabolizmu bakteriálnych kmeňov závislých od železa. Vedľajším produktom tohto metabolizmu je aj zvýšená tvorba plynu, ktorý vedie k nafukovaniu a k vzniku plynatosti. Ďalej vedie zvýšená hladina železa v črevnom lúmene k poklesu prospešných kmeňov, napríklad *Lactobacillus*

a k rýchlemu pomnoženiu potenciálne patogénnych kmeňov, napríklad *E. coli*, čo spôsobuje rozvoj zápalovej odpovede makroorganizmu s následným rozvojom nežiaducich účinkov v zmysle obstipácie alebo hnačky (20, 21, 22).

Na dosiahnutie efektívnej suplementácie použitím preparátu anorganického železa je potrebné podať jeho veľké množstvo (až do 200 – 300 mg denne). Slabé vstrebávanie vedie k výraznému zvýšeniu hladiny železa v lúmene čreva, čo dáva priestor pre vznik nežiaducich účinkov (obrázok 2). V prípade substitúcie prípravkami organického, hémového železa vďaka jeho efektívnejšej absorpcii postačuje nižšia denná dávka (16 – 32 mg). V lúmene čreva tak ostáva nevyužitá len jeho malá časť, ktorá nespôsobuje nežiaduce účinky (23).

Záver

Suplementácia hémového železa je novým prístupom v liečbe sideropénie či sideropenickej anémie. V súčasnosti sú už dostupné viaceré práce dokazujúce efektívnosť tohto spôsobu suplementácie (24, 25, 26). Absorpcia hémového železa bola v klinických štúdiách dokázateľne 5 – 7-krát vyššia ako pri nehémovom železe. Priemerne sa vstrebe až 37 % skonsumovaného hémového železa v porovnaní s 5 % nehémového železa (7, 23, 27). Absorpciu nehémového železa negatívne ovplyvňujú mnohé vonkajšie faktory. Pozitívny vplyv má hlavne vitamín C a prítomnosť hémového železa (tzv. meat faktor) v strave. Nevstrebávané anorganické železo v dvojmocnej forme Fe^{2+} pôsobí prooxidačne a môže byť príčinou gastrointestinálnych ťažkostí (bolesti brucha, zápcha, nevoľnosť, hnačka). Hémové železo, ktoré je prirodzenou zložkou mäsa a rýb, je najefektívnejším zdrojom železa. Absorpcia organického železa nie je ovplyvnená zložkami stravy a nespôsobuje gastrointestinálne ťažkosti. Organické hémové železo sa preto ponúka ako vhodná forma na suplementáciu železa u rizikových jedincov, ktorí sú ohrození sideropéniou a sideropenic-

kou anémiou. V súčasnosti sú k dispozícii preparáty, ktoré obsahujú kombináciu hémového aj nehémového železa, čím sa využijú obidva mechanizmy absorpcie železa a dosahuje sa synergický efekt absorpcie anorganického železa pomocou tzv. meat faktora hémového železa. Zároveň sú tieto preparáty dobre tolerované pre nízky obsah anorganického železa a nespôsobujú gastrointestinálne nežiaduce účinky.

Literatúra

- World Health Organization, Food and Agricultural Organization of the United Nations. Iron. In: Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition. second. 2004:341. Available from: <<http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/9241546123/en/>>.
- Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(1 Suppl):257S-264S.
- Novotná M. CP. Železo v těhotenství. *Actual Gyn.* 2016;8:48-53.
- Milman N. Prepartum anaemia: prevention and treatment. *Ann Hematol.* 2008;87(12):949-959. doi:10.1007/s00277-008-0518-4.
- West AR, Oates PS. Mechanisms of heme iron absorption: Current questions and controversies. *World J Gastroenterol WJG.* 2008;14(26):4101-4110. doi:10.3748/wjg.14.4101.
- Madu AJ, Ughasoro MD. Anaemia of Chronic Disease: An In-Depth Review. *Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci Cent.* 2017;26(1):1-9. doi:10.1159/000452104.
- Cao C, Thomas CE, Insogna KL, O'Brien KO. Duodenal absorption and tissue utilization of dietary heme and non-heme iron differ in rats. *J Nutr.* 2014;144(11):1710-1717. doi:10.3945/jn.114.197939.
- Khan AA, Quigley JG. Control of intracellular heme levels: Heme transporters and Heme oxygenases. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1813(5):668-682. doi:10.1016/j.bbamcr.2011.01.008.
- Lane DJR, Bae D-H, Merlot AM, Sahni S, Richardson DR. Duodenal Cytochrome b (DCYTb) in Iron Metabolism: An Update on Function and Regulation. *Nutrients.* 2015;7(4):2274-2296. doi:10.3390/nu7042274.
- Gulec S, Anderson GJ, Collins JF. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol.* 2014;307(4):G397-G409. doi:10.1152/ajpgi.00348.2013.
- Pizarro F, Olivares M, Valenzuela C, et al. The effect of proteins from animal source foods on heme iron bioavailability in humans. *Food Chem.* 2016;196:733-738. doi:10.1016/j.foodchem.2015.10.012.
- Przybyszewska J, Żekanowska E. The role of hepcidin, ferroportin, HCP1, and DMT1 protein in iron absorption in the human digestive tract. *Przegląd Gastroenterol.* 2014;9(4):208-213. doi:10.5114/pg.2014.45102.
- Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DIA, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117383. doi:10.1371/journal.pone.0117383.
- Cancelo-Hidalgo MJ, Castelo-Branco C, Palacios S, et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic

- review. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(4):291-303. doi:10.1185/03007995.2012.761599.
- Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD004736. doi:10.1002/14651858.CD004736.pub5.
 - Lund EK, Wharf SG, Fairweather-Tait SJ, Johnson IT. Oral ferrous sulfate supplements increase the free radical-generating capacity of feces from healthy volunteers. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(2):250-255.
 - Orozco MN, Solomons NW, Schümann K, Friel JK, de Montenegro ALM. Antioxidant-rich oral supplements attenuate the effects of oral iron on in situ oxidation susceptibility of human feces. *J Nutr.* 2010;140(6):1105-1110. doi:10.3945/jn.109.111104.
 - Andrews CN, Storr M. The pathophysiology of chronic constipation. *Can J Gastroenterol.* 2011;25(Suppl B):16B-21B.
 - Radulescu S, Brookes MJ, Salgueiro P, et al. Luminal iron levels govern intestinal tumorigenesis after Apc loss in vivo. *Cell Rep.* 2012;2(2):270-282. doi:10.1016/j.celrep.2012.07.003.
 - Dostal A, Chassard C, Hilty FM, et al. Iron depletion and repletion with ferrous sulfate or electrolytic iron modifies the composition and metabolic activity of the gut microbiota in rats. *J Nutr.* 2012;142(2):271-277. doi:10.3945/jn.111.148643.
 - Kortman Guus A. M., Reijnders Dorien, Swinkels Dorine W. Oral iron supplementation: Potential implications for the gut microbiome and metabolome in patients with CKD. *Hemodial Int.* 2017;21(S1):S28-S36. doi:10.1111/hdi.12553.
 - Zimmermann MB, Chassard C, Rohner F, et al. The effects of iron fortification on the gut microbiota in African children: a randomized controlled trial in Cote d'Ivoire. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(6):1406-1415. doi:10.3945/ajcn.110.004564.
 - Polo J, Rodríguez C. Heme Iron as Source of Iron in Food Fortification. In: *Handbook of Food Fortification and Health. Nutrition and Health.* New York, NY: Humana Press; 2013:133-146. doi:10.1007/978-1-4614-7076-2_11.
 - Nagaraju SP, Cohn A, Akbari A, Davis JL, Zimmerman DL. Heme iron polypeptide for the treatment of iron deficiency anemia in non-dialysis chronic kidney disease patients: a randomized controlled trial. *BMC Nephrol.* 2013;14:64. doi:10.1186/1471-2369-14-64.
 - Hoppe M, Brün B, Larsson MP, Moraes L, Hulthén L. Heme iron-based dietary intervention for improvement of iron status in young women. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2013;29(1):89-95. doi:10.1016/j.nut.2012.04.013.
 - Quintero-Gutiérrez AG, González-Rosendo G, Pozo JP, Villanueva-Sánchez J. Heme Iron Concentrate and Iron Sulfate Added to Chocolate Biscuits: Effects on Hematological Indices of Mexican Schoolchildren. *J Am Coll Nutr.* 2016;35(6):544-551. doi:10.1080/07315724.2015.1060875.
 - Roughhead ZK, Hunt JR. Adaptation in iron absorption: iron supplementation reduces nonheme-iron but not heme-iron absorption from food. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(4):982-989.

MUDr. Radovan Juríček

III. interná klinika LF UK a UNB
Nemocnica akad. L. Déřera
Limbová 5, 833 05 Bratislava
radovan.juricek@gmail.com